

BAB I PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat di banyak negara – negara termasuk di Indonesia. Di dunia, 12% dari jumlah kematian disebabkan karena kanker (Depkes, 2012). Fakta menunjukkan bahwa jumlah kasus kematian karena kanker terus meningkat dari tahun - ke tahun. Di regional Asia Tenggara, kanker membunuh lebih dari 1,1 juta orang setiap tahun. WHO memperkirakan pada tahun 2030, kanker akan menjadi penyebab kematian tertinggi di Indonesia (Aliviyanti, 2011, Depkes, 2012).

Berdasarkan Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) pada tahun 2010, di Indonesia, kanker menjadi penyebab kematian nomor tiga dengan kejadian 7,7% dari seluruh penyebab kematian karena penyakit tidak menular, setelah stroke dan penyakit jantung (Depkes, 2012). Sementara itu, kanker payudara dan kanker leher rahim merupakan jenis kanker tertinggi pada pasien rawat inap maupun rawat jalan di seluruh RS di Indonesia, dengan proporsi sebesar 28,7% untuk kanker payudara, dan kanker leher rahim 12,8%, leukemia 10,4%, lymphoma 8,3% dan kanker paru 7,8% (Depkes, 2010).

Pengobatan kanker dewasa ini hampir selalu melibatkan operasi, penyinaran atau kemoterapi. Kemoterapi merupakan terapi atau metode pengobatan yang melibatkan penggunaan zat kimia ataupun obat-obatan untuk membunuh mikroorganisme atau sel-sel kanker. Bahan kimia yang digunakan untuk membunuh mikroorganisme atau sel-sel kanker tersebut dinamakan agen kemoterapi. Umumnya, kemoterapi bertindak dengan membunuh sel yang membelah dengan cepat yang merupakan salah satu sifat utama sel-sel kanker. Namun hal ini juga merugikan sel yang membelah dengan cepat dalam keadaan normal seperti sel-sel di sumsum tulang, saluran pencernaan dan folikel rambut (Putri, 2012).

Agen kemoterapi yang paling sering dijadikan sebagai pilihan kemoterapi adalah doxorubicin karena dapat mengobati berbagai jenis kanker. Namun ternyata penggunaan doxorubicin dapat menimbulkan berbagai efek samping yang menurunkan kualitas hidup pasien. Efek samping awal yang dialami pasien adalah mual dan muntah. Bila terapi dilanjutkan dalam jangka waktu yang lebih lama,

pasien akan mengalami kerontokan pada rambut dan penurunan jumlah leukosit yang menyebabkan terjadinya penurunan sistem kekebalan tubuh (sistem imun) yang dapat memicu timbulnya berbagai macam infeksi. Untuk mengurangi efek samping doxorubicin dibutuhkan imunomodulator sebagai pendamping kemoterapi. Imunomodulator berperan untuk membuat sistem imun tubuh lebih aktif dalam menjalankan fungsinya, menguatkan sistem imun tubuh (imunostimulator) atau menekan reaksi sistem imun yang berlebihan (imunosuppressan). Dengan demikian, penurunan sistem imunitas tubuh dapat ditekan (Solopos, 2012).

Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai imunomodulator pendamping kemoterapi adalah kulit buah jeruk purut (*Citrus hystrix* Dc) yang diketahui memiliki kandungan flavonoid, terutama naringenin dan hesperidin yang bersifat sebagai antioksidan. Naringenin dan hesperidin dilaporkan dapat meningkatkan sistem imun (Solopos, 2012). Tanaman jeruk purut sudah banyak dibudidayakan di Indonesia, di antaranya di Tulungagung, Medan, dan di Purworejo. Daun jeruk purut biasanya digunakan sebagai bumbu masakan atau disuling untuk didapatkan minyak atsirinya. Buah jeruk purut biasa digunakan sebagai bumbu penyedap atau sebagai obat tradisional untuk influenza, badan yang lelah, rambut rontok (Mayus, 2013). Namun penggunaan buah jeruk purut ini juga masih terbatas bahkan bagi beberapa petani, buah jeruk purut dianggap sebagai hasil samping dari tanaman jeruk purut dan tidak digunakan. Untuk itu dilakukan ekstraksi untuk mengambil senyawa aktif dari kulit jeruk purut yang masih jarang digunakan. Senyawa aktif diaplikasikan sebagai imunomodulator pada pendamping kemoterapi kanker yang dikemas dalam bentuk kapsul.

I.2. Sifat-Sifat Bahan Baku dan Produk

I.2.1. Bahan Baku Utama

Dalam proses produksi imunomodulator dari ekstrak kulit jeruk purut, bahan baku utama yang digunakan adalah kulit dari buah jeruk purut yang memiliki sifat kimia dan karakteristik fisika sebagai berikut:

I.2.1.1. Sifat Fisika dan Kimia Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* Dc)

Jeruk purut merupakan tanaman asli Indonesia dan Asia Tenggara. Tanaman jeruk purut tergolong suku Rutaceae. Jeruk purut mempunyai banyak kegunaan

dalam kehidupan manusia. Jeruk purut adalah tumbuhan perdu. Hampir seluruh bagian dari tanaman jeruk purut, buah, daun dan bahkan batangnya, dapat dimanfaatkan. Jeruk purut banyak dimanfaatkan sebagai tanaman obat sebagai obat sakit perut akibat gangguan pencernaan serta dimanfaatkan untuk berbagai masakan (ekstrak buah dan daun)(Febriana, 2012). Tanaman jeruk purut dapat dilihat pada Gambar I.1.



Gambar I.1. Tanaman Jeruk Purut (Plantamor, 2012)

Buah jeruk purut memiliki ukuran lebih kecil dari kepalan tangan, berbentuk bulat telur, kulit buahnya tebal dan berwarna hijau berkerut, daging buah berwarna hijau kekuningan, rasanya sangat masam dan kadang pahit. Klasifikasi jeruk purut yaitu(Plantamor, 2012):

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas : Rosidae
Ordo : Sapindales
Famili : Rutaceae (suku jeruk-jerukan)
Genus : Citrus
Spesies : *Citrus hystrix* Dc

Kulit buah jeruk purut mengandung tanin, steroid triterpenoid, minyak atsiri yang mengandung sitrat, saponin, polifenol(Trease dan Evan, 1989), minyak atsiri sitronellal, sitronellol, linalool, geraniol, hidroksi sitronellal, linalil asetat, flavonoid rutin, naringin, dan hesperidin(Bisset, 1994, Hakim dan Robin, 2001).Menurut (Ishikawa dkk, 2005) ada 90 komponen yang terkandung dalam minyak atsiri dari

kulit jeruk purut. Komponen utamanya yaitu -pinene (22.7%), limonene (17.3%), sa-
binene (11.9%), citronellal (7.8%), terpinen-4-ol (7.2%),
citronellol(3.6%), dan linalool(2.6%).

I.2.2. Bahan Baku Pendukung

Dalam proses produksi imunomodulator dari ekstrak kulit jeruk purut dibutuhkan bahan baku pendukung berupa etanol. Etanol, juga dikenal sebagai etil alkohol (EtOH), adalah cairan tidak berwarna yang mudah menguap dan mudah terbakar. Etanol adalah pelarut serba guna, larut dalam air dan banyak pelarut organik lainnya, termasuk asam asetat, benzene, karbon tetraklorida, kloroform, dietil eter, etilen glikol, gliserol, nitrometana, piridin, dan toluena. Etanol juga larut dalam hidrokarbon alifatik ringan, seperti pentana dan heksana, dan dengan klorida alifatik seperti triklorometana dan tetrakloroetilen(Wikipedia, 2013).

Kepolaran dari kelompok hidroksil menyebabkan etanol larut dalam banyak komponen ionik, terutama natrium dan kalium hidroksida, magnesium klorida, kalsium klorida, ammonium klorida, ammonium bromida, dan natrium bromida. Karena molekul etanol juga memiliki bagian nonpolar, etanol juga akan melarutkan substansi nonpolar, termasuk kebanyakan dari minyak atsiri dan banyak perasa, pewarna, dll (Sciencelab, 2012). Sifat fisika kimia etanol dapat dilihat pada Tabel I.1.

Tabel I.1 Sifat Kimia Fisika Etanol(Sciencelab, 2012)

Sifat-sifat Kimia	Keterangan
Rumus Molekul	C_2H_5OH
Berat Molekul	46,07 g/mol
Bentuk Fisik	Liquid
Warna	Bening
Titik Lebur	-144,1°C (-173,4°F)
Titik Didih	78,5°C (173,3°F)
Densitas	0.805 - 0.812 g/cm ³ (20 °C)
Solubilitas dalam air	Mudah larut dalam air dingin dan panas. Larut dalam metanol, dietil eter, aseton.
Tekanan uap	5,7 kPa (@ 20°C)
Densitas uap	1,59 (Udara=1)
Indeks Bias	1,361
Stabilitas	Stabil
Ketidakcocokan dengan berbagai zat	Reaktif dengan oksidator, asam, dan basa

Korosifitas	Tidak korosif pada kaca
<i>Flammability</i>	Mudah terbakar
Toksisitas	Berbahaya bila terjadi kontak dengan kulit, terhirup, dan tertelan

I.2.3. Produk

Produk yang dihasilkan dari prarencana pabrik imunomodulator dari ekstrak kulit jeruk purut ini yaitu berupa ekstrak yang mengandung antioksidan terutama hesperidin dan naringin.

I.2.3.1. Imunomodulator

Imunomodulator yang dikenal pula sebagai *biological respons modifier* adalah berbagai macam bahan baik rekombinan, sintetik maupun alamiah yang merupakan obat-obatan yang digunakan untuk mengembalikan ketidakseimbangan sistem imun yang dipakai pada imunoterapi. Imunoterapi merupakan suatu pendekatan pengobatan dengan cara merestorasi, meningkatkan atau mensupresi respon imun. Berdasarkan hal tersebut imunoterapi diklasifikasikan menjadi *activation immunotherapy* dan *suppression immunotherapy* (Djajakusumah, 2010).

Pada saat ini telah banyak imunomodulator yang telah mempunyai lisensi untuk dipakai sebagai pengobatan pada manusia, seperti *granulocyte stimulating factor* (G-CSF), interferon, imikwimod dan fraksi membran sel dari bakteri. Sebagian lagi masih dalam proses penelitian yang ekstensif baik penelitian yang bersifat klinis maupun praklinis, seperti berbagai jenis kemokin, *cytosine phosphate-guanosine* (CpG) sintetik, *oligodeoxynucleotides* dan *glucan*. Pemberian imunomodulator memiliki efek samping yang biasanya lebih ringan dibandingkan dengan efek samping obat – obat yang telah ada, disamping itu juga lebih jarang menimbulkan resistensi (Djajakusumah, 2010).

Obat golongan imunomodulator bekerja menurut 3 cara, yaitu melalui imunorestorasi, imunostimulasi dan imunosupresi. Imunorestorasi dan imunostimulasi disebut imunopotensiasi atau *up regulation*, sedangkan imunosupresi disebut juga *down regulation* (Djajakusumah, 2010).

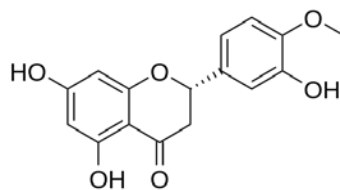
Imunorestorasi adalah suatu cara mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun, seperti imunoglobulin dalam bentuk *immune serum globulin* (ISG), *hyperimmune serum*

globulin (ISG), plasma, transplantasi sumsum tulang, jaringan hati, timus, plasmaferesis, dan leukoferesis. Imunostimulasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut (Djajakusumah, 2010).

Salah satu contoh obat kemoterapi yaitu doxorubicin. Mekanisme kerja doxorubicin yaitu menghambat enzim *topoisomerase II* sehingga menghambat proses pembelahan sel dan pembentukan DNA. Efek samping penggunaan doxorubicin ini yaitu gangguan fungsi jantung, alopesia, hiperpigmentasi, mual-muntah, stomatitis, flebosklerosis (Kalbe, 2011).

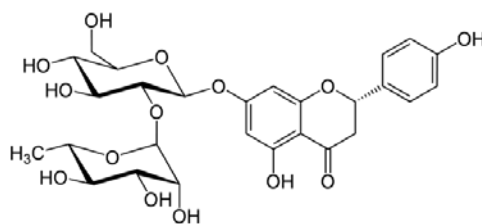
Produk yang dihasilkan adalah ekstrak kulit jeruk purut yang mengandung antioksidan terutama hesperidin dan naringin yang tergolong sebagai flavonoid. Ekstrak kulit jeruk purut ini digunakan sebagai pendamping obat kemoterapi *doxorubicin*. Flavonoid bekerja sebagai antioksidan yang kuat, melindungi tubuh dari molekul yang mengandung atom oksigen reaktif, yang biasanya disebut dengan radikal bebas, menguatkan dinding kapiler, membantu sirkulasi, mengurangi kolesterol dalam darah, membantu mencegah memar dan berdarah, sebagai agen anti-inflamasi dan anti-karsinogenik, dan membantu pengendalian kerusakan pada jaringan, dan meningkatkan efektivitas vitamin C. Dengan demikian, kedua senyawa dalam jeruk purut ini (hesperidin dan naringin) dapat menangkap radikal bebas hasil metabolisme agen kemoterapi doxorubicin dan mencegah penurunan sistem imun yang dapat menyebabkan berbagai macam infeksi (Lansida, 2012).

Hesperidin merupakan flavonoid dalam kulit jeruk purut yang memberi warna dan rasa pada jeruk. Jumlahnya sangat berlimpah dan merupakan hasil samping dari buah jeruk. Hesperidin banyak ditemukan pada makanan yang mengandung vitamin C dalam jumlah tinggi, dan merupakan komponen penting dalam penyerapan vitamin C. Vitamin C terdiri dari rantai molekul, flavonoid akan melengkapi rantai itu dan membuat vitamin C lebih larut untuk mempermudah penyerapannya di dalam tubuh. Hesperidin juga dapat berfungsi sebagai komponen anti-inflamasi dan anti-karsinogenik. Pada uji klinis, hesperidin yang digunakan sebagai suplemen menunjukkan hasil peningkatan kekuatan dan elastisitas dari dinding pembuluh darah dan memperlambat degenerasi pembuluh darah (Wisegeeek, 2011). Struktur molekul hesperidin dapat dilihat pada Gambar I.2 di bawah ini.



Gambar I.2 Struktur Molekul Hesperidin ($C_{16}H_{14}O_6$)(Wikipedia, 2013)

Naringin termasuk dalam bioflavonoid yang merupakan pigmen warna yang ditemukan pada tanaman dan merupakan senyawa yang menyebabkan rasa pahit. Naringin merupakan flavonoid yang larut dalam air yang sudah banyak dipelajari mengenai kemampuan antioksidan dan antikarsinogeniknya. Naringin meningkatkan jumlah nutrisi yang bisa diserap oleh tubuh. Naringin, yang diikuti dengan rutin, adalah flavonoid inhibitor paling potensial terhadap VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) rilis yang menyebabkan angiogenesis (Wisegeeek, 2011, Nutros, 2012). Struktur molekul naringin dapat dilihat pada Gambar I.3 di bawah ini.



Gambar I.3 Struktur Molekul Naringin ($C_{27}H_{32}O_{14}$)(Wikipedia, 2013)

I.3. Kegunaan dan Keunggulan Produk

Ekstrak kulit jeruk purut ini dapat digunakan sebagai alternatif dari imunomodulator sintetis yang selama ini digunakan untuk mengurangi efek kemoterapi bagi penderita kanker. Imunomodulator dari ekstrak kulit jeruk purut memiliki beberapa keunggulan yaitu:

1. Memanfaatkan limbah dari tanaman asli Indonesia
2. Terbuat dari bahan alami sehingga aman dikonsumsi
3. Dapat mengurangi efek samping dari agen kemoterapi doxorubicin dengan menangkap radikal bebas yang dihasilkan oleh doxorubicin
4. Kandungan flavonoid dari kulit jeruk purut berupa naringin dan hesperidin dapat meningkatkan sistem imun dari penderita kanker yang sedang menjalani kemoterapi

5. Imunomodulator yang telah dikembangkan selama ini memiliki efek samping yang serius dan menyebabkan resistensi terhadap penggunaannya. Meskipun sekarang juga sudah mulai banyak dikembangkan imunomodulator dari bahan alami seperti obat dengan bahan dasar teh, obat dari bahan benalu mangga atau benalu sirsak, pace atau noni, daun dewa dan daun mahkota dewa (bisniscantiknankemilau, 2013). Dengan adanya imunomodulator dari ekstrak kulit jeruk purut ini maka akan menambah imunomodulator alami yang aman dari efek samping dan resistansi.

I.4. Ketersediaan Bahan Baku dan Analisis Pasar

I.4.1. Penyediaan Bahan Baku Kulit Jeruk Purut

Jeruk purut diperoleh dari perkebunan jeruk purut di Medan, Tulungagung (Jawa Timur), dan Purworejo (Jawa Tengah). Areal tanaman jeruk purut di Medan sebesar 30.000 m². Dari 5000 tanaman jeruk purut, menghasilkan buah sebanyak 300 kg buah per bulan (Medanpunya, 2010). Kabupaten Tulungagung terletak 154 km barat daya Kota Surabaya, ibu kota Provinsi Jawa Timur dengan luas 1055,65 km². Kecamatan yang terkenal dengan jeruk purut ada 3, yaitu kecamatan Ngunut, kecamatan Sumbergempol dan kecamatan Rejotangan. Tanaman jeruk purut yang dibudidayakan di sini berupa perkebunan rakyat dimana tanaman jeruk purut ditanam di pekarangan rumah masing – masing warga. Buah yang dihasilkan setiap bulannya sebanyak 70.000 kg (Deptan, 2012). Kabupaten Purworejo yang terletak di Provinsi Jawa Tengah juga merupakan salah satu sentra produksi jeruk purut. Setiap bulannya Kabupaten Purworejo dapat menghasilkan buah jeruk purut sebanyak 60.000 kg (Foragri, 2012).

I.4.2. Analisis Pasar

Imunomodulator yang dihasilkan dari prarencana pabrik ini akan digunakan sebagaipendamping kemoterapi yang dapat meningkatkan sistem imun bagi penderita kanker yang sedang menjalani kemoterapi. Semakin lama jumlah penderita kanker semakin meningkat setiap tahunnya. Bahkan menurut *World Health Organization*, pada tahun 2030 Indonesia akan mengalami kenaikan penderita kanker sampai tujuh kali lipat. Hal ini disebabkan karena karsinogen fisik (ultraviolet dan

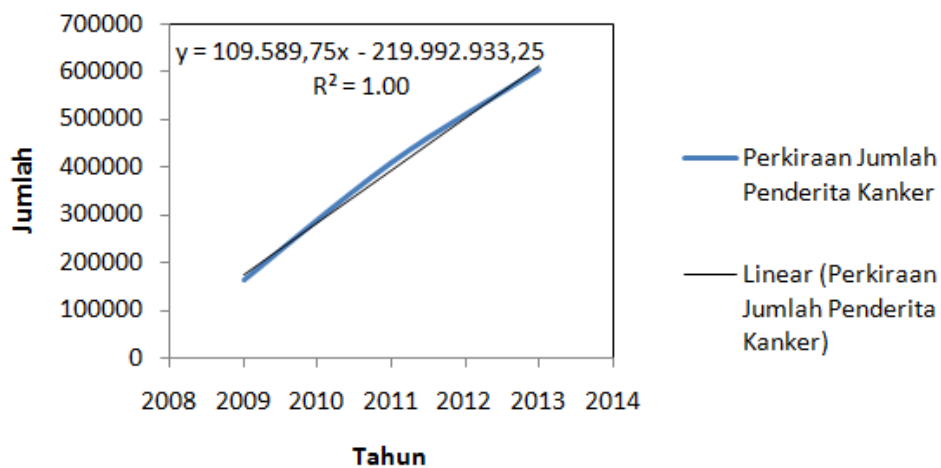
radiasi ion), karsinogen kimia (asbes, komponen dalam rokok, arsen, dan aflatoksin), dan karsinogen biologi (infeksi dari virus, bakteri, atau parasit tertentu) (WHO, 2013). Oleh karena itu, pabrik imunomodulator ini difokuskan untuk menggantikan imunomodulator sintetis yang sudah ada saat ini yang menimbulkan banyak efek samping dalam penggunaannya. Pabrik ini direncanakan akan mulai beroperasi secara semi kontinyu pada tahun 2016 dengan waktu konstruksi selama dua tahun.

Berikut ini merupakan tabel perkiraan prevalensi penderita kanker di Indonesia berdasarkan data dari Globocan. tabel perkiraan prevalensi penderita kanker di Indonesia berdasarkan data dari Globocan ditunjukkan pada Tabel I.2.

Tabel I.2 Perkiraan Prevalensi Penderita Kanker di Indonesia (Globocan, 2008)

Jumlah Penderita Pada Tahun 2008	Perkiraan 1 tahun Berikutnya (Tahun 2009)	Perkiraan 3 tahun Berikutnya (Tahun 2011)	Perkiraan 5 tahun Berikutnya (Tahun 2013)
285181	164378	409047	602737
Proporsi tiap 100000 orang	99,5	247,7	364,9

Dari Tabel I.2 bila dilakukan regresi linear, akan diperoleh grafik dan persamaan yang dapat dilihat pada Gambar I.4.



Gambar I.4 Regresi Linear dari Tabel I.2

Persamaan yang diperoleh dapat digunakan untuk menghitung jumlah penderita kanker pada tahun 2016 dimana y merupakan jumlah penduduk yang menderita kanker dan x merupakan tahun.

$$y = 109589,75x - 219992933,25$$

$$y = 109589,75.2016 - 219992933,25$$

$$y = 940002,75 \text{ orang}$$

Berdasarkan pertimbangan di atas, maka kebutuhan imunomodulator di Indonesia dapat ditentukan sebagai berikut.

Produksi imunomodulator yang dibutuhkan jika dikonsumsi 3x1 kapsul / hari

= jumlah penderita kanker di Indonesia tahun 2016 x jumlah konsumsi tiap orang/hari

$$= 940002,75 \text{ orang} \times 3$$

$$= 3.837.363 \text{ kapsul/hari} = 115.120.903 \text{ kapsul/bulan} = 1.381.450.831 \text{ kapsul/tahun}$$

Ekstrak kulit jeruk purut yang dibutuhkan

= jumlah produksi imunomodulator yang dibutuhkan tiap tahun x jumlah ekstrak dalam 1 kapsul

$$= 1.381.450.831 \text{ kapsul/tahun} \times 0,5 \text{ gram/kapsul}$$

$$= 690.725.415 \text{ gram/tahun} = 690.725 \text{ kg/tahun}$$

Jadi kapasitas pabrik imunomodulator dari ekstrak kulit jeruk purut ditentukan sebesar 60 ton/tahun = 200 kg/hari

Untuk memenuhi kapasitas 200 kg/hari dibutuhkan buah jeruk purut sebanyak 3.559,2 kg/hari = 106.776 kg/bulan. Bahan baku jeruk purut didapatkan dari daerah Tulungagung, Jawa Timur yang memproduksi 70.000 kg/bulan dan daerah Purworejo, Jawa Tengah yang memproduksi 60.000 kg/bulan.